

Erlangen, 1960.

**Die Wirkung von Persantin
auf die Inulin- und PAH-Clearance
des Menschen**

LANE LIBRARY. STANFORD UNIVERSITY

von

Sigrid Neef

aus Konstanz

4060 No 122

Aus der Medizinischen Klinik der Universität Erlangen

Direktor: Prof.Dr.med.N.Henning

Die Wirkung von Persantin auf die
Inulin- und PAH-Clearance des Menschen

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

ERLANGUNG DER DOKTORWURDE

der

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

der

FRIEDRICH-ALEXANDER-UNIVERSITÄT

in

ERLANGEN

vorgelegt von: Sigrid Neef

aus: Konstanz

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät
der Universität Erlangen.

Dekan: Prof. Dr. E. Schreck

Referent: Prof. Dr. N. Henning

Tag der mündlichen Prüfung: 6. Dezember 1960

Die Wirkung von Persantin auf die
Inulin- und PAH-Clearance des Menschen.

Persantin wurde 1951 von Fischer und Roch (3) synthetisiert und erwies sich als hochwirksames Pharmakon. In den Laboratorien der Dr. Karl Thomae G.m.b.H. Biberach wurde am Tier eine starke Erhöhung der Coronardurchblutung unter dem Einfluß des neuen Stoffes festgestellt, die durch langdauernde Coronarerweiterung verursacht wird. Die coronarerweiternde Wirkung war etwa dreimal stärker als die durch Papaverin hervorgerufene, während die dilatierende Wirkung an den Extremitätengefäßen dreimal schwächer war.

Blutdruck, Herzfrequenz und Sauerstoffverbrauch des Myocards und Herzleistung blieben in weitem Dosenbereich unverändert. Hockerts und Bögelmann (6) bestätigten an Hunden die Steigerung der Coronardurchblutung und fanden einen starken Anstieg der O_2 -Sättigung im venösen Coronarblut. Von den Autoren wurde diskutiert, ob das Mittel auch den Energiehaushalt des Herzens verändert.

Nach den Beobachtungen von Grabner und Mitarbeitern (5) wurde Persantin als ein coronarerweiterndes Mittel ohne direkte Herzwirkung eingeordnet.

Auch Bretschneider und Mitarbeiter (1) fanden an Hunden unter Persantin eine starke Zunahme der Coronardurchblutung, eine Erhöhung der O_2 -Sättigung des venösen Coronarblutes und eine zweimal längere Wirkungsdauer im Vergleich zu Theophyllin und Euphyllin und eine siebenmal längere Wirkung als Papaverin.

Klinische Erfahrungen mit Persantin teilten Hammerl (8), Klein (10), Pichler (13), Jünemann (9), Hamm (7), Zack (16),

Renschler (14), Neumann (11), Pabst (12), Fischer (3) und Fiegel (2) mit.

Da von vielen bisher verwendeten coronarerweiternden Mitteln auch eine Gefäßerweiterung an anderen Gefäßgebieten hervorgerufen wird, interessierte uns die Frage, ob sich die Nierendurchblutung durch Persantin beeinflussen läßt. Therapeutisch wären Mittel zur Steigerung der Nierendurchblutung bei der Behandlung von Hochdruck- und Nierenkranken wünschenswert. Es wurde das Verhalten der PAH- und Inulin-Clearance am Menschen untersucht.

Methodik:

Die Clearance Bestimmungen wurden nach der Dauerinfusionsmethode mit Blasenverweilkatheter durchgeführt. Der nüchterne Patient erhielt 1 Stunde vor Untersuchungsbeginn 500 ccm Flüssigkeit. Zu Beginn der Untersuchung erfolgte eine dreimalige Spülung der Blase mit je 20 ccm Körperwarmer physiologischer Kochsalzlösung. Am Ende der Spülung begann die Vorperiode von etwa 20 Minuten Dauer, die zur Bestimmung des Ausscheidungsleerwertes diente. Durch Venenpunktion wurden zur Leerwertsbestimmung etwa 10 ccm Blut entnommen und durch dieselbe Kanüle anschließend soviel 10 %-iges Inulin und 20 %-ige PAH injiziert, daß bei Annahme eines Verteilungsvolumens von 16 % des Körpergewichtes für Inulin und 28 % für PAH theoretische Konzentrationen von etwa 20 mg % für Inulin und 1,5 mg % für PAH erreicht wurden. Zur Konstanterhaltung der primär erreichten Plasmaspiegel wurde weiterhin eine Dauerinfusion mit einem Minutenvolumen von 0,4 ccm/Min. angeschlossen (verwendet wurde der Infusionsapparat von B. Braun, Melsungen). Die pro Minute zu injizierenden Mengen wurden nach dem klinischen Gesamtbild (Rest-N,

Blutdruck) abgeschätzt. Um eine konstante Konzentration zu erreichen, wurde 30 Minuten gewartet. Dann erfolgte eine weitere Blasenspülung, nach deren Beendigung die erste Sammelperiode begann. In der Mitte der Sammelperiode wurden etwa 10 ccm Blut aus einer Vene des nicht zur Dauerinfusion benutzten Armes entnommen. Nach 3 Sammelperioden wurden 2 ccm Persantin injiziert und 3 bis 4 weitere Sammelperioden angeschlossen.

Der Inulinnachweis erfolgte nach der Methode von Frank und Scheiffarth (4). 2 ccm Serum bzw. 50-fach verdünnter Harn wurden mit 10 ccm Wasser, 6 ccm Cadmiumsulfatlösung und 2 ccm n-NaOH versetzt. Nach gründlichem Mischen und kurzem Erhitzen im Wasserbad wurde filtriert. 2 ccm des Filtrates wurden mit 2 ccm Phosphormolybdänsäure-Reagens versetzt und dann 30 Minuten im siedenden Wasserbad erhitzt. Nach Abkühlung und Zugabe von 6 ccm n-H₂SO₄ wurden die Extinktionen mit dem Zeiss-Photometer Elko II mit Filter S 72 und 1 cm Schichtdicke gegen Wasser bestimmt.

Die PAH-Bestimmung erfolgte nach Smith und Mitarbeitern (15). Es wurden zu weiteren 2 ccm des bei der Enteiweißung zur Inulinbestimmung gewonnenen Filtrates 8 ccm H₂O, 2 ccm 0,1 n-HCl und 1 ccm Natriumnitrit zugefügt. Nach kräftigem Umschütteln wurde nach 3 bis 5 Minuten 1 ccm Aminosulfosäure zugesetzt, danach erneut umgeschüttelt und nach weiteren 5 Minuten 1 ccm Äthyl-alpha-Naphthylamin zugegeben. Nach etwa 30 Minuten wurden die Extinktionen im Photometer Elko II Filter S 53 und 20 mm Schichtdicke gegen Wasser bestimmt.

Die Berechnung der Clearance - Werte erfolgte nach der allgemeinen Formel

$$C = \frac{U \times V}{P \times t}$$

wobei U und P die Konzentrationen im Plasma und Urin und V das während der Periodendauer gesammelte Harnvolumen (samt Spülflüssigkeit) bezeichnen. Es wurden die Mittelwerte aus den errechneten Clearancewerten der vor und nach Injektion von Persantin durchgeführten Sammelperioden bestimmt. Um die Unterschiede der Werte vor und nach Persantin zu beurteilen, wurde eine Abschätzung nach der t-Prüfverteilung vorgenommen. Die Streuung der Mittelwertsdifferenzen berechnet sich zu

$$\sigma_D^2 = \frac{1}{n_1 + n_2 - 2} (\sum (x_1 - \bar{x}_1)^2 + \sum (x_2 - \bar{x}_2)^2)$$

$$t = \frac{\bar{x}_1 - \bar{x}_2}{\sigma_D} \sqrt{\frac{N_1 \times N_2}{N_1 + N_2}}$$

Tabelle:

		Inulin - Clearance				PAH - Clearance				
	vor	Persantin	Mittel	t	P	vor	Persantin	Mittel	t	P
	nach	nach	wert $\pm$			nach	nach	wert $\pm$		
F.A. 47 Jh. ♂ Essentielle Hypertonie	79		65 $\pm$ 6,8	0,41	> 0,70	404		408 $\pm$ 4	0	> 0,3
	61					412				
	57					-				
	66		68 $\pm$ 2,7			407	408 $\pm$ 3			
	65					nach	404			
	74						414			
S.M. 43 Jh. ♀ Chronische Nephritis	60		61 $\pm$ 1,4	2,25	> 0,10	340		346 $\pm$ 6,4	0,031	> 0,9
	63					353				
	-					-				
	82		86 $\pm$ 8,5			301	337 $\pm$ 27			
	99					nach	390			
	70						320			
G.A. 25 Jh. ♂ Aortenstenose	43,5		44,8 $\pm$ 6,3	0,7	> 0,50	284		305 $\pm$ 27	1,32	> 0,2
	45,5					272				
	45,4					360				
	41,8		46,6 $\pm$ 2			332	338 $\pm$ 9,6			
	50,2						362			
	49,7					nach	343			
	45,5						315			
E.K. 60 Jh. ♀ Essentielle Hypertonie	38		38,6 $\pm$ 3,2	0,702	> 0,50	250		235 $\pm$ 15	2,72	> 0,05
	44,5					251				
	33,4					204				
	36,8		41,7 $\pm$ 2,7			268	288 $\pm$ 12			
	42,3					nach	309			
	46,2						287			

Inulin - Clearance

PAH - Clearance

	vor nach	Persant'in	Mittel wert $\pm$	t	P	vor nach	Persant'in	Mittel wert $\pm$	t	P
D.J. 49 Jh. ♂ Subakute Nephritis	vor nach	74 79 - 71 69 67	76 $\pm$ 5,8 69 $\pm$ 2	0,42	> 0,70	vor nach	310 236 308 223 - 250	284 $\pm$ 23 234 $\pm$ 13	1,44	> 0,2
B.H. 55 Jh. ♂ Nierenparen- chymischaden	vor nach	32,7 29,2 30,8 29 19 19	30,2 ⁺ - 1 22 ⁺ - 3	2,32	> 0,05	vor nach	158 192 181 135 177 124	177 $\pm$ 10 144 $\pm$ 16	1,73	> 0,2
H.A. 27 Jh. ♀ Akute Glomeru- lonephritis	vor nach	80 58 46 42 57 44	61 $\pm$ 9,4 47 $\pm$ 4,6	1,27	> 0,30	vor nach	291 217 247 217 225 190	251 $\pm$ 20 214 $\pm$ 10,6	1,54	> 0,1
G.E. 47 Jh. ♂ Chronische Glomerulo- nephritis	vor nach	27 26 39 17 18 24	30 $\pm$ 4 20 $\pm$ 2	2,10	> 0,10	vor nach	142 178 209 170 159 -	176 $\pm$ 17 164 $\pm$ 5	0,537	> 0,6

Inulin - Clearance

PAH - Clearance

	vor nach	Persantin	Mittel wert $\pm$	t	P	vor nach	Persantin	Mittel wert $\pm$	t	P
K.G. 43 Jh. ♂ Chronische Nephritis	vor nach	77 68 68 73 60 63	71 $\pm$ 3 64 $\pm$ 2,4	1,39	> 0,20	vor nach	417 423 477 403 447 475	439 $\pm$ 18 441 $\pm$ 20	0,07	> 0,9
K.A. 36 Jh. ♂ Chronische Glomerulo- nephritis	vor nach	70 - 73 46 61,5 61 71	71,5 $\pm$ 1,5 60 $\pm$ 5,1	1,45	> 0,20	vor nach	194 - 171 173 179 161 180	182,5 $\pm$ 12 172 $\pm$ 4	1,08	> 0,3
Sch.A. 34 Jh. ♂ Essentielle Hypertonie	vor nach	47 46 31 23 26 24	41 $\pm$ 5 24 $\pm$ 1	3,23	< 0,05	vor nach	395 376 358 - 370 390	376 $\pm$ 15 380 $\pm$ 10	1,55	> 0,2
S.H. 37 Jh. ♂ Chronische Tonsillitis	vor nach	22,7 20,2 27,0 12 22 12 13	23,3 $\pm$ 2,1 14,7 $\pm$ 4,1	2,50	> 0,05	vor nach	373 - 382 - 394 428 455	377,5 $\pm$ 4,4 425 $\pm$ 21,5	2,10	> 0,1

Inulin - Clearance

PAH - Clearance

	vor nach	Persantin	Mittel wert $\pm$	t	P	vor nach	Persantin	Mittel wert $\pm$	t	P
M.J. 52 Jh. ♂ Nierenparen- chym Schaden	vor	126	109 $\pm$ 8,5	1,08	> 0,30	-	367	354 $\pm$ 13	0,507	> 0,6
		98				341				
		103								
	nach	101	370	343 $\pm$ 14						
		93	318							
		104	343							
G.S. 49 Jh. ♀ Essentielle Hypertonie	vor	80	88 $\pm$ 4,4	1,89	> 0,30	400	400	404 $\pm$ 4	1,34	> 0,2
		92				400				
		92				409				
	nach	86	410	415 $\pm$ 10						
		73	400							
		74	435							

Ergebnisse und Diskussion:

Die ermittelten Resultate sind den Tabellen zu entnehmen. In der ersten Spalte sind die Diagnose, das Alter, Geschlecht und die Bezeichnung des Einzelfalles angegeben. Weiterhin sind die Einzelwerte der Clearanceperioden, die daraus errechneten Mittelwerte vor und nach Injektion von Persantin und deren Standardabweichung, die t-Prüfwerte und die statistischen Sicherheitsgrenzen angegeben. Es konnte nur im Fall Sch.a. eine signifikante Änderung nachgewiesen werden.

Somit ist festzustellen, daß durch Persantin keine Beeinflussung der Clearancegrößen und also auch keine Änderung der Nierendurchblutung erfolgt.

Persantin kann daher nicht als Mittel zur Förderung der Nierendurchblutung empfohlen werden.

Zusammenfassung:

Bei 14 Personen wurde die Inulin- und PAH-Clearance vor und nach intravenöser Injektion von 2 ml Persantin bestimmt. Es war nur in einem einzigen Fall eine signifikante Änderung der Clearancegrößen festzustellen. In allen übrigen Fällen kam es zu keiner sicheren Steigerung oder Abnahme der PAH-oder Inulin-clearance.

Literatur:

- 1) Bretschneider, H.J. Arneim.-Forsch. 9, 49 (1959)
- 2) Fiegel, G. Münch.med.Wschr. 100 (1958) 46, S. 1769
- 3) Fischer, F.G. und Rock, J. Liebigs Annal. Chem. 572, 217 (1951)
- 4) Frank, H. und Scheiffarth, F. Klin.Wschr. 34 (1956) 914
- 5) Grabner, G. u.a. Arneim.-Forsch. 9, 45 (1959)
- 6) Hockerts, Th. und Bögelmann, G. Arneim.-Forsch. 9, 47 (1959)
- 7) Hamm, J. Medizinische Heft 3, 1959
- 8) Hammerl, H. Ärztl. Forsch. 13, 1/196-1/200 (1959)
- 9) Jünemann, P. Münch.med.Wschr. 101, 340-341 (1958)
- 10) Klein, K.-H. Ärztl. Forsch 13, 1/196-1/200 (1959)
- 11) Neumann, H. Ärztl.Praxis XI, 678/679 (1959)
- 12) Pabst, H.W. Med.Klin. 54, 257-260 (1959)
- 13) Pichler, O. Ärztl.Forsch. 14, 1/196-1/200 (1959)
- 14) Renschler, H.E. Medizinische 1959, 120-123
- 15) Smith, H.W. und Mitarbeiter J. Clin.Invest. 24 (1945) 388
- 16) Zack, W.I. Medizinische 1959, 120-123

Lebenslauf

Ich wurde am 30. August 1933 als Tochter des öffentlich bestellten und vereidigten Handelschemikers Dr. Ing. Herbert Neef und dessen Ehefrau Margarete geb. Walter zu Konstanz geboren. Nach 4 Klassen Volksschule besuchte ich die Oberrealschulen in Konstanz und Nürnberg und legte im Sommer 1952 an der Oberrealschule für Mädchen in Nürnberg die Reifeprüfung ab. Im selben Jahr immatrikulierte ich mich an der Universität Erlangen für Medizin. Nach bestandener ärztlicher Vorprüfung im Winter 1955 studierte ich die beiden folgenden Semester in Heidelberg und München. Im Sommer 1958 bestand ich das medizinische Staatsexamen an der Universität Erlangen. Seit November 1958 war ich an der Medizinischen und Chirurgischen Universitätsklinik Erlangen bis 30. Oktober 1960 als Medizinalassistentin tätig.

Sigrid Neef

DRUCK:
LUDWIG MÜLLER
ERLANGEN - UNIVERSITÄTSSTR. 9